Omaggio di E. P.

ESTRATTO
DALLA
Rivista di Clinica Pediatrica
Anno XI. — N. 4.
FIRENZE.

Dott. Emilio Perrero

La morte timica

A proposito di un caso di tumore del timo

FIRENZE
TIPOGRAFIA LUIGI NICCOLAI
—
1913

La morte timica
A proposito di un caso di tumore del timo

per il

Dott. Emilio Perrero

Docente in Neuropatologia nella R. Università di Torino

L' importanza dello studio dei casi di ipertrofia del timo e dei tumori del medesimo appare grande, specialmente considerando la loro frequente coincidenza coi casi di morte improvvisa o rapida.

Se questa coincidenza è abbastanza frequente, specie in quanto riguarda l' ipertrofia timica, e se da molteplici osservatori questa contingenza è ammessa, sono però discordi i pareri sia sull'accettare l'esistenza di un rapporto di causa ad effetto fra il timo ipertrofico e la morte, sia sull' interpretazione del meccanismo patogenetico.

Von Sury, ad esempio, nega assolutamente che un timo ipertrofico possa produrre esito mortale, e Richer (1), Kassowitz (2), Rancke (3) sono d'avviso che la più frequente causa della morte improvvisa nei bambini, più che all' ipertrofia timica, sia da ascriversi alla bronchite capillare.

Altri autori come Fridjung, Hedinger, Hart e Vogt ammettono invece la possibilità della morte improvvisa da timo ipertrofico; ma non si accordano sul meccanismo della medesima. Di qui lo stabilirsi di molteplici teorie.

1.° Teoria della compressione e stenosi tracheo-bronchiale. — A dir vero però i risultati delle autopsie non sempre avvalorano tale ipotesi, poichè non potè sempre essere dimostrato oggettivamente l'effetto di tale compressione. L'appiattimento della

trachea, che presenta una sezione ovalare e che fu considerato come sintomo di compressione, può, secondo von Sury, presentarsi anche nei neonati sani. Di più, se è vero che per la sua posizione peculiare fra la forchetta sternale e la colonna vertebrale il timo si trova in buone condizioni per la compressione, è discutibile come questa possa agire per opera di un tessuto molle, depressibile, adatto a ricevere impronte, come quelle prodotte dai vasi e riscontrate in qualche autopsia. Questa compressione potrebbe tutt' al più spiegare la dispnea; ma è insufficiente per provocare la morte improvvisa.

Anche un certo numero di casi, in cui un intervento chirurgico (l'ablazione totale o parziale di timo) fu praticato felicemente, militerebbe a favore della teoria meccanica. Rehn, Erhardts, Olivier riferirono tali esiti felici. D'altra parte ottennero successi sfortunati Vignard, Totts e molti altri. Perciò gli argomenti tratti dagli esiti della timectomia sono da considerarsi incerti, sebbene in questi ultimi tempi, dopo che la clinica riuscì a stabilire il quadro delle sofferenze timiche, i risultati della timectomia si sieno fatti più brillanti.

2.° Teoria della compressione dei nervi e sui vasi. — Valgono qui le medesime obbiezioni elevate superiormente. Difficilmente infatti si comprende come un tessuto molle possa comprimere le arterie elastiche, con alta pressione interna (Hart). La compressione della vena anonima, ammessa da Rehn (4) è soltanto ammissibile quando essa decorra abnormemente fra il timo e lo sterno, come nei casi di Parret (5) e von Mettenheimer (6). Così la compressione della vena cava, ammessa da Flugge e Scheele (7) è possibile quando esista una preponderante iperplasia del lobo timico destro. La compressione dei vasi polmonari può essere determinata allorchè il timo pesa sui vasi polmonari mediante l'aorta ascendente.

È ammessa, ma non provata, l'azione compressiva del timo ipertrofico sui nervi da Haushalter (8), e da Targhetta (9), il quale ultimo afferma la possibilità di una paralisi riflessa del cuore come causa di morte.

L'insufficienza delle prove atte a confermare la possibilità della morte per compressione, della trachea, dei vasi dei nervi, spinse gli studiosi alla ricerca di altre ipotesi. Fra queste merita un cenno speciale la teoria di Arnoldo Paltauf (10) sullo:

3° Stato timico linfatico.

Secondo Paltauf si tratterebbe di una costituzione speciale così caratterizzata da Rokitanski: « Pallore della cute, notevole sviluppo del pannicolo adiposo, iperplasia de' vari costituenti dell'apparato adeno-linfatico e del timo ». A questi caratteri altri aggiunge Bartel: « Ipoplasia dei vasi, del cuore, degli organi genitali ».

L'iperplasia del timo, secondo questa teoria, non è la causa della morte, ma solo un sintomo parziale di un'anomalia generale di nutrizione. Tale anomalia si mostra nella grande vulnerabilità di fronte ai vari agenti tossici ed infettivi.

4° Accenno infine alla *teoria dell'autointossicazione*, secondo la quale avverrebbe una alterazione della secrezione interna del timo con ripercussione sulle altre ghiandole a secrezione interna, specialmente sulle surrenali. Questa teoria si identifica a quella dell'ipertimizzazione di Svehla e di Hart.

Se il rapporto causale fra l'ipertrofia semplice del timo e la morte improvvisa non è al giorno d'oggi bene e sicuramente stabilito, questa relazione si può più facilmente comprendere nel caso dei tumori del timo. In questi casi infatti la consistenza del tessuto è maggiore e capace di sostenere un'azione meccanica; lo sviluppo volumetrico è più grande, più notevole la possibilità che la massa possa infiltrarsi ed impigliare nel suo accrescimento i vasi ed i tronchi nervosi. In questi casi si possono insomma determinare quelle condizioni, che non sono nel timo ipertrofico sufficienti a produrre i terribili effetti della compressione dei tronchi nervosi e dell'apparato respiratorio.

Fra l'ipertrofia semplice timica ed i tumori del timo v'ha un punto di passaggio in quelle neoplasie maligne, che si sviluppano da timi in precedenza ipertrofici. In questi casi, ammessi da Virchow frequenti, entrano tutti i caratteri descritti nell'ipertrofia, — i cosidetti caratteri secondari dello stato timico-linfatico di Paltauf —; di più vi si aggiungono le qualità dei tumori maligni.

Sono dimostrativi i casi di Grawitz (11) in cui il sarcoma timico era accompagnato da ipertrofia della milza e quello di Coenen (12) nel quale si aggiungeva al sarcoma primario del timo l'ingrossamento delle tonsille, della milza e del fegato.

Ho avuto occasione, nel tempo in cui ero ancora interno

all'ospedale Mauriziano, di studiare un caso di neoplasia, che riflette quest'argomento.

B. N. d'anni cinque. Genitori sani. Prima dentizione a sette mesi; cominciò a camminare all'età di un anno. Godette sempre buona salute. Correva co' suoi compagni; fino agli ultimi giorni nulla presentò clinicamente, che potesse far sospettare qualsiasi lesione dell'apparecchio circolatorio o respiratorio. Ancora un mese prima della sua morte accompagnò in collina suo padre e non presentò durante la passeggiata sintomi morbosi di sorta.

Il 7 gennaio io fui d'urgenza chiamato presso il letto del bambino: egli si era ammalato il mattino e lamentava disturbi della deglutizione. Dopo poche ore insorgeva un vero stato di ortopnea con cianosi del viso e stridore respiratorio. Le condizioni sue erano gravissime. L'esame sommario del faringe svelò una tonsillite follicolare bilaterale. Le tonsille erano molto ingrossate. T. 38,5, P. 140 piccolo.
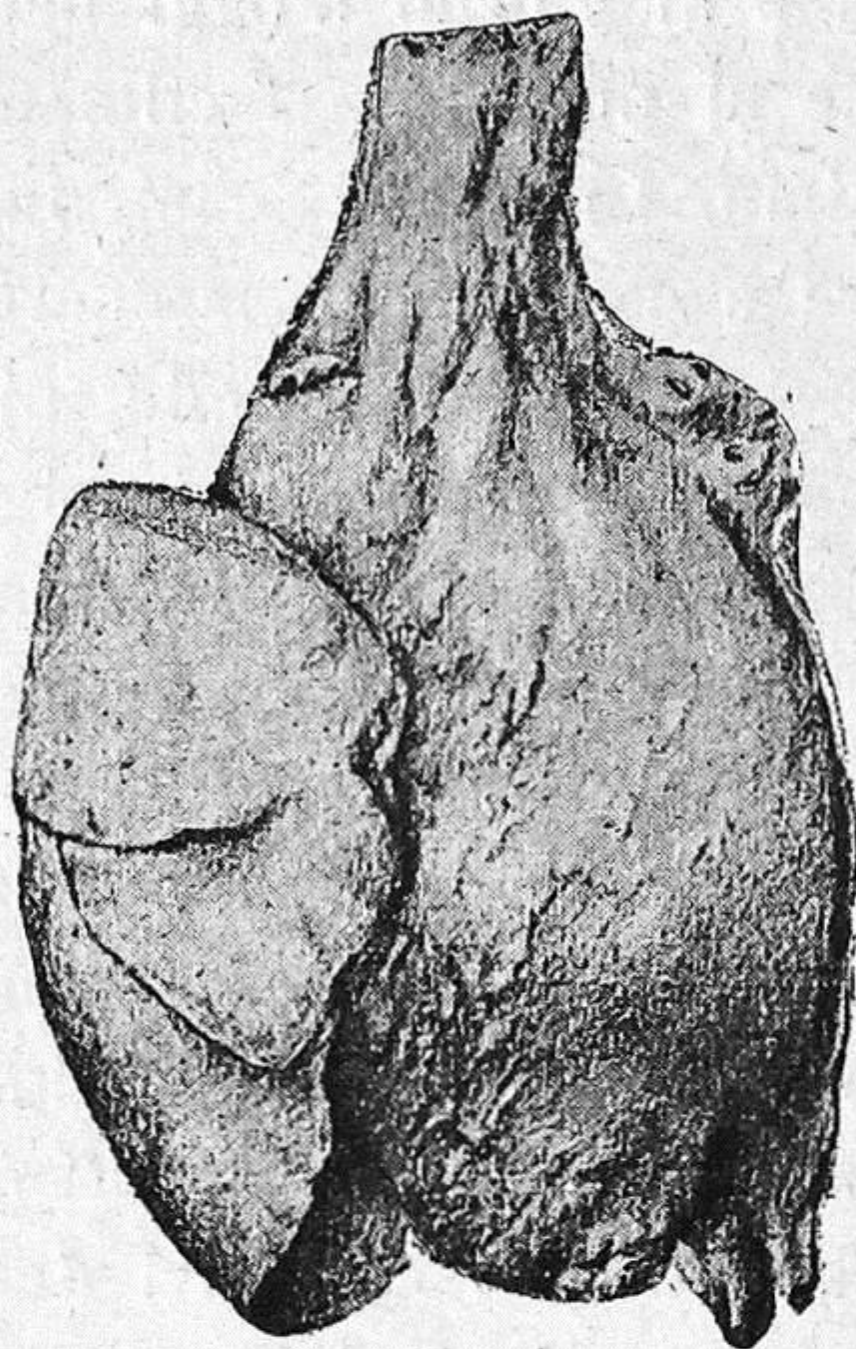
Fig. 1.

Dinanzi a tali manifestazioni tumultuose ed imponenti non v'era da frapporre indugio. Lo feci trasportare all'ospedale Mauriziano ove, d'accordo col dott. Fassò, stabilita la diagnosi probabile di crup laringeo, fu decisa la tracheotomia. Ma, introdotta nell'apertura della trachea la cannula comune breve, con nostra

sorpresa notammo che i sintomi di soffocazione non s'erano migliorati affatto. Si riuscì ad introdurre una lunga cannula, la quale potè percorrere facilmente tutto il tubo tracheale; ma ciò nonostante il peggioramento dello stato del piccolo infermo continuò e dopo pochi momenti successe la morte.

All'autopsia si notò uno sviluppo notevole delle tonsille, che erano sede d'infiammazione follicolare. La tumefazione non era tanto dovuta al processo acuto infiammatorio quanto ad un'iperplasia compatta, cronica. Ingrossati i gangli del collo.
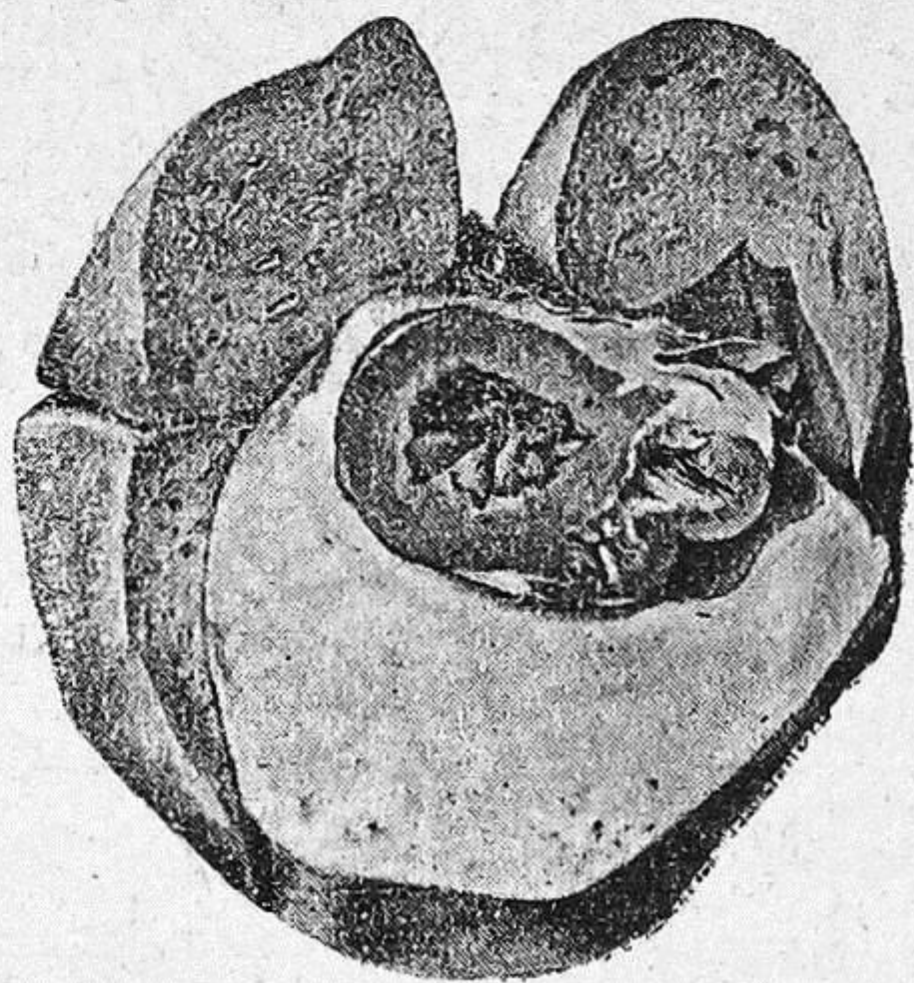
Fig. 2.

All'apertura della gabbia toracica apparve subito un'imponente, voluminosa massa, che occupava il mediastino anteriore. I lembi polmonari coprivano in parte il tumore. La fig. 1 rappresenta chiaramente il volume e la topografia di questa massa neoplastica. Per studiare i rapporti di questa neoformazione furono praticate due sezioni trasversali; l'inferiore (fig. 2) verso la punta del cuore. Si potè così determinare che il tumore circondava il cuore come un manicotto e che ne era separato dal pericardio ispessito. La sezione superiore (fig. 3), dimostrò che la massa si approfondiva lungo la faccia interna dei polmoni, inglobava l'origine dei grossi vasi, conservando le dimensioni ad anello notate nella sezione inferiore.

Il limite superiore del tumore arrivava all'origine della carotide e della polmonare. Il limite inferiore corrispondeva al diaframma.

Il tumore, estendendosi sulla faccia interna della pleura mediastinica, doveva naturalmente impigliare nella sua compagine i

nervi frenici, i rami bronchiali anteriori, i rami cardiaci inferiori (rami del pneumo-gastrico).

Arrossamento del laringe e della trachea. Edema polmonare cospicuo. Cuore: muscolo di colore rosso bruno. Nessuna lesione degli orifizi e delle valvole. La trachea presentava sezione ovalare; non si riscontrò per tutta la sua lunghezza rammollimento.
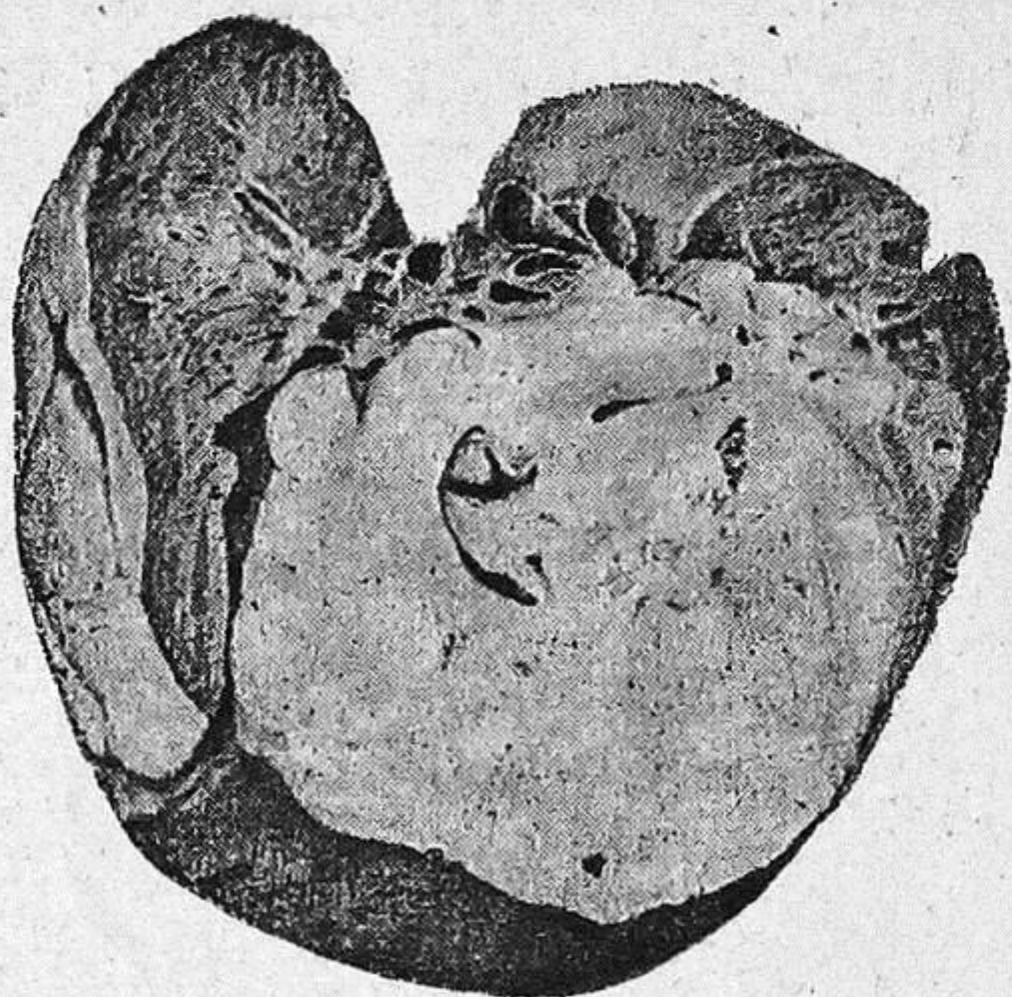
Fig. 3.

Visceri addominali: ingrossamento del fegato e della milza. Reni: capsula facilmente svolgibile, di volume normale; nulla presentano di notevole.

L'indagine istologica della massa neoplastica dimostrò che si trattava di un tessuto formato da piccole cellule rotonde, con scarso protoplasma, con nucleo rotondo, e di un tessuto di sostegno costituito da finissime fibrille. Le cellule avevano la dimensione di un linfocito. Questi caratteri sono quelli del linfosarcoma.

Fu saggiato il tumore in parecchi punti; non venne dato di rintracciare i corpi di Hassall. Era malagevole la ricerca per l'esame istologico dei nervi frenico e vago, nella compagine del tumore. Al disopra della lesione, nella regione cervicale essi presentavano normali i loro elementi costitutivi; il nevrilemma, la guaina mielinica ed il cilindrasse. Furono per l'esame dei nervi adottati i metodi di Marchi e di Ramon Y. Cajal.

La fibra muscolare del cuore trattata col Marchi non svelò degenerazione grassa. La trachea risultò di costituzione normale. Il fegato e la milza, benchè ingrossati, non presentavano nodi metastatici. Non fu praticato l'esame istologico.

I reni apparvero di struttura normale.

Per la sua posizione e per la sua forma la massa neoplastica corrispondeva al timo.

Certo è che sulla base di questi soli elementi morfologici non possiamo stabilire con certezza l'origine timica d'un tumore del mediastino anteriore. Tale origine si potrebbe solo affermare pei tumori epiteliali primari, a dir vero, rarissimi, provenienti dal Reticulum. Argomento di grande valore sarebbe l'aver riscontrato nella massa del tumore i corpi di Hassall; ma la ricerca fu infruttuosa. Noi sappiamo però quanto sia raro questo reperto: solo in poche relazioni è fatta menzione di questi corpi: così nei casi di Fischer (13), di De la Camp (14), Hahn e Thomas (15) e Forstner (16).

Malgrado però il numero esiguo dei casi, in cui fu ottenuto il reperto dei corpuscoli di Hassall, tutti gli AA. sono d'accordo nell'ammettere la frequenza del sarcoma e del linfosarcoma d'origine timica.

Per affermare l'origine timica del tumore da me descritto dovrei basarmi sui soli dati morfologici, ed appoggiarmi al principio accettato da insigni patologi.

Ma superiormente io accennai alla teoria di Virchow sull'origine frequente di questi tumori da timi in precedenza ipertrofici ed affermai che in tali casi si dovevano, come nel timo puramente ipertrofico, riscontrare i cosidetti caratteri secondari dello stato timico-linfatico di Paltauf.

Quando si fossero notati, accanto alla neoplasia del mediastino, l'ipertrofia dell'apparato linfatico, della milza e del fegato, si sarebbe dovuto e potuto indurre all'origine del tumore dal timo ipertrofico.

Nel mio caso ho notato l'ingrossamento cronico delle tonsille, dei gangli linfatici del collo, ingrossamento della milza e del fegato.

Ho pertanto autorità nell'ammettere che nel mio caso il linfosarcoma si fosse innestato sopra un timo persistente ipertrofico. Potrei paragonarlo a quelli che ho riferito, descritti da Coenen e da Grawitz.

Le cause che producono la morte rapida od improvvisa in questi tumori sono di duplice natura.

La prima di queste è da attribuirsi al carattere del tumore maligno, alla sua compattezza e durezza imponenti, allo sviluppo enorme, al potere d'infiltrazione dei vasi, dei nervi, dell'apparato respiratorio, alla facilità di dare metastasi secondarie.

La seconda è inerente allo stato timico-linfatico, a cui ho accennato, alla vulnerabilità grande, alla debole resistenza verso tutti gli agenti infettivi o tossici, che possono colpire un organismo.

Esempi di tale vulnerabilità si hanno nelle morti improvvise dei portatori di questi timi ipertrofici durante la cloroformizzazione (casi di Hilliard, di Cardie, di Michl, di Wolf, di Pende) e nella eterizzazione. Furono a carico dello stato linfatico messi i casi di morte per eczema (l'Ekzemtod di Feer). (17). La difterite è specialmente fatale nei bambini con stato timico-linfatico, come affermano Daut (18) ed Hedinger (19). Quest'ultimo autore aggiunge ancora che la maggior parte dei casi di tetano, che sono sezionati, mostrano lo stato timico-linfatico.

In tali soggetti anche le iniezioni di siero antidifterico sarebbero talvolta pericolose e causa di morte.

Nel caso riferito le due cause hanno potuto agire nefastamente.

Il tumore era enorme, invadeva tutto il mediastino anteriore, impigliava nella sua struttura rami nervosi importanti.

Ma io non dubito di imputare all'angina follicolare, naturalmente d'origine infettiva, la causa più attiva della morte del bambino. Quest'infezione, che in bambini normali e robusti sarebbe decorsa felicemente, agiva sopra un organismo che presentava i caratteri d'uno stato timico-linfatico, con debole resistenza e potè avere conseguenze letali. Noi conosciamo dalla patologia altre costituzioni fragili, che nella lotta contro le malattie infettive anche discrete sono soccombenti: così si avvera nel diabete.

La gravità d'un processo infettivo è data non solo dalla virulenza d'un germe, ma anche dalla scarsa difesa che a questo può opporre la cellula dell'organismo invaso.

Le tossine versate in circolo hanno potuto ancora aggredire i rami nervosi compresi nel tumore e che già erano in condizioni di nutrizione e di funzione precarie e così provocare in essi uno stato di meiopragia, la cessazione d'una funzione vitale.

Dalla discussione del caso noi possiamo venire alla conclusione che nella diagnosi dei tumori del mediastino anteriore è di grande importanza ricercare, oltre ai dati semeiotici, la presenza dei caratteri secondari dello stato timico-linfatico di Paltauf. Stabilitane la presenza, potrà allora supporsi che si tratti di un timo semplicemente ipertrofico o di un tumore maligno innestato

su questo, secondo l'opinione di Virchow il quale ammette che la gran parte dei tumori connettivali timici si innestano sopra un timo in antecedenza ipertrofico.

Circa le cause della morte possiamo ammettere che nel primo caso la compressione degli organi respiratori, circolatori e dei nervi non è al giorno d'oggi universalmente riconosciuta sufficiente a provocare l'esito letale, malgrado le positive osservazioni patologiche, malgrado i recenti buoni successi della timectomia. Nel secondo caso cioè di tumori innestatisi su timi in precedenza ipertrofici e coi caratteri secondari di Paltauf un tale effetto deleterio di pressione è possibile, date la consistenza, la natura, le proprietà infiltranti dei tumori maligni. Questa proprietà è comune a tutti i tumori maligni del mediastino anteriore.

In ambedue i casi entrano in efficiente causa la facile vulnerabilità e la debole resistenza di questi individui a costituzione timico-linfatica verso tutte le cause, verso le infezioni anche le meno virulente.

BIBLIOGRAFIA

1. *Richter.* — Ueber plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Versamml. deutsch. Naturf. u Aerzte Karlsbad, II T. II, Hälfte p. 1902.
2. *Kassowitz.* — Discussionsbemerkungen zu den Vorträgen Ganghofners und Richters, ibid. p. 291.
3. *Ranke.* — Ibid.
4. *Rehn.* — Die Thymusstenose und der Thymustod Arch. f. Klin. Chir. 80, p. 468, 1906.
5. *Farret.* — Contribution à l'étude du thymus chez l'enfant. Thèse de Paris, 1896.
6. *V. Mettenheimer.* — Zum Verhalten der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankeit. Jahr. b. f. Kinderheilk 46, pag. 55, 1898.
7. *Flugge* e *Scheele.* — Zur Kasuistik der plötzlichen Todesfälle bei Thymushyperplasie. Zeitschrift f. Klin. Mèd. 17, p. 41, 1890.
8. *Haushalter.* — Journ. de chir. et thérap. Infant., p. 825, 1895.
9. *Targhetta.* — Êtude sur le thymus. Thèse de Paris, 1902.
10. — *Paltauf A.* — Ueber die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tod. Wien Klin. Wochenschrift, p. 877, 1889.
11. *Grawitz.* — Eim Fall von Lymphosarcom thymicum. m. lienaler Leukämie. Deut. Med. Woch., p. 506, 1890.
12. *Coenen.* — Ueber ein Limphosarcom der Thymusdrüse bei einem 6 jährigen Knaben. Arch. f. Klin. Chir. 73, p. 443, 1904.

13. *Fischer.* — Beiträge zur Pathologie der Thymus. Inaug. Diss., Berlin, 1896.
14. *De la Camp.* — Beiträge zur Klinik und Pathologie der Mediastinaltumoren. Charité Annalen, p. 99, 1903.
15. *Hahn* et *Thomas.* — Rôle du Thymus dans la pathogénie des tumeurs du médiastin. Arch. gén. de Méd., p. 523, 1879.
16. *Forstner.* — Sarcom des Mediastinum anticum. Inaug. Diss. München, 1893.
17. *Feer.* — Ueber plötzliche Todesfälle in Kindesalter insbesondere über den Ekzemtod. Correspondenzbl f. Schweiz Arzte, p. 2, 45, 1904.
18. *Daut.* — Ueber die Beziehungen des status lymphaticus zur Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. p. 141, 1898.
19. *Hedinger.* — Mors thymica beim Neugeboreren. Verhandl. d. Med. Gesellschaft, Basel. Sitzung v. 6 Juni, 1907.